

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2,000円)

特 許 願

昭和50年5月12日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発明の名称

新規なピロリジン誘導体の製造法

2. 発明者

住 所 福岡県築上郡吉富町大字広津 1336

氏 名 コ タニ アケ シ ン (ほか 1 名)

3. 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 田坂 元 祐

4. 代理人 甲 541

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士(6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
(2) 委 任 状 1 通
(3) 特許願副本 1 通

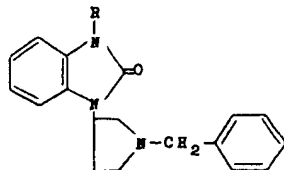
明 細 書

1. 発明の名称

新規なピロリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中RはH、低級アルキル、アラルキル、アリ

ールまたは $-A-N\begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ で表わされる基を示す。ここでAは低級アルキレンを、 R^1 、 R^2 は同一

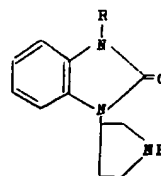
または異なる低級アルキルを示すか、あるいは

 R^1 、 R^2 は隣接する窒素原子とともに複素環を

形成する基を示す。〕

で表わされる化合物を脱ベンジル反応に付すこと

を特徴とする、一般式

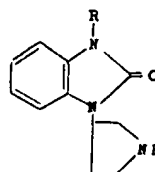


〔式中Rは前記と同義。〕

で表わされるピロリジン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



(I)

〔式中RはH、低級アルキル、アラルキル、アリ

ールまたは $-A-N\begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ で表わされる基を示す。ここでAは低級アルキレンを、 R^1 、 R^2 は同一

または異なる低級アルキルを示すか、あるいは

 R^1 、 R^2 は隣接する窒素原子とともに複素環を

① 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 51-131875

⑬公開日 昭51.(1976)11.16

⑭特願昭 50-56475

⑮出願日 昭50.(1975)5.12

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号 5921 44

6855 44

7043 44

5921 44

⑤日本分類

16 E363

30 G133.21

30 H111.5

30 H111

⑤ Int.Cl²

C07D403/04H

A61K 31/417

(C07D403/04

C07D203/14

C07D235/26)

形成する基を示す。]

で表わされる新規なピロリジン誘導体の製造法に
関する。

上記の定義において、より具体的には、低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチルなどを、アラルキルとはベンジル、フェネチルなどを、アラルキルとはベンジル、フェネチル、 α -メチルベンジルなどを、アリールとはフェニルなどを、低級アルキレンとはエチレン、プロピレン、トリメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレンなどを、複素環とはピロリジン、ピペリジン、4-メチルピペラジン、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン、モルホリンなどを示す。

一般式(I)の化合物は、本発明に従つて、一般式

水素化ホウ素カリウム、酸、ホルマリンなど)
による脱ベンジル反応。

たとえば、市販の5~20%パラジウム活性炭を用いる場合には、次の反応条件下に脱ベンジル反応は実施される。

反応圧力：常圧

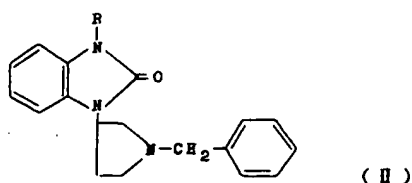
水素源：水素

反応温度：室温ないし100℃の範囲

反応溶媒：水、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど）、エーテル（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、酢酸などの単一あるいは混合溶媒

触媒使用量：原料の数%~数十%（重量）

反応時間：数時間~数十時間



[式中Rは前記と同義。]

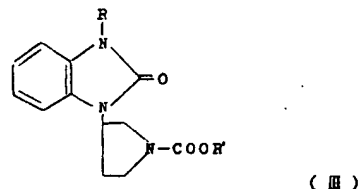
で表わされる化合物を脱ベンジル反応に付すことにより製造される。

本発明でいう脱ベンジル反応とは、それ自体は常法である次の反応を包含する。

(i)金属触媒（ラネーニッケル、パラジウム触媒、白金触媒などであり、これらは、活性炭、セライト、炭酸バリウム、銅などの担体に吸着させた形態で用いてもよく、また酸化物、ハロゲン化物などのような化合物として用いてもよい）を用いる常圧または加圧下の水素化反応（水素源としては、気体水素、ヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、

(ii)ハロゲン化シアン（たとえばブロムシアン）による脱ベンジル反応。

いベンゼン、トルエンなどの溶媒中、一般式(I)の化合物に、アルコキシカルボニルクロリドあるいはベンジロキシカルボニルクロリドを反応させて、一般式



[式中Rは前記と同義を、R'はアルキル（メチル、エチル、イソブチルなど）またはベンジルを示す。]で表わされる化合物とし、ついで化合物(III)を酸またはアルカリにより加水分解するか、あるいはヒドラジンにより分解するか、あるいはR'がベンジルの場合には、(i)で述べた水素化反応により、

またはハロゲン化水素酸(臭化水素酸、ヨウ化水素酸など)で処理することにより、目的化合物(I)に導く方法。

なお、(4)の場合には、一般式(I)の原料化合物は塩酸塩、硫酸塩、しゅう酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩などの塩の形で用いてもよい。

反応終了後、目的物は遊離塩基として、塩酸、硫酸、リン酸などとの無機酸塩として、またはマレイン酸、コハク酸、しゅう酸、酒石酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸、ノタンスルホン酸などとの有機酸塩として単離精製される。

かくして得られる一般式(I)の化合物およびその塩は、たとえば鎮痛作用、中枢神経作用などを有し、医薬として、また医薬品の中間体として有用である。

以下に実施例を示して、本発明を具体的に説明

ンズイミダゾリン-2-オン・塩酸塩 0.8 g が得られる。融点 142~147℃。イソプロパノールから再結晶すると、融点 145~147℃を示す。

実施例 2

1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン 7.3 g を 80%エタノール 250 ml に加え、濃塩酸を加えて塩酸塩としたのち、5%パラジウム炭素 2.0 g を加え、60~70℃で、常圧下、水素中で5時間かくはんした。反応液を濃縮した。残留物を水 200 ml に溶解し、重炭酸ナトリウムで中和した。水層をクロロホルム 50 ml で2回抽出したのち、水層を完全に減圧下濃縮する。残留物をイソプロパノール 100 ml で熱時3回抽出する。室温に一夜放置し、ろ過し、濃縮すると、淡カッ色アブ状物 4.0 g を

するが、本発明の範囲はこれらにのみ限定される

のではない。

実施例 1

1-ベンジル-3-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン 1.60 g を 80%エタノール 150 ml に加え、濃塩酸を加えて塩酸塩としたのち、5%パラジウム炭素 3.0 g を加え、60~70℃で、常圧下、水素中で3時間かくはんした。反応液をろ過し、濃縮した。残留物を水 200 ml に溶解し、20%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、分離する油状物をベンゼン 100 ml で3回抽出する。有機層を合せて芒硝で脱水後減圧下に濃縮する。残留する淡黄油状物(1.2 g)を酢酸エチル 500 ml に溶解し、計算量のエタノール塩酸を加えると、無色の1-ベンジル-3-(3-ピロリジニル)ベ

得る。本品に酢酸エチル少量を加えると結晶化する。イソプロピルエーテル 100 ml でよく洗い、ろ取すると、融点 109~111℃の無色結晶状の1-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン 3.7 g が得られる。本品を熱酢酸エチルにとかし、しゅう酸を溶解した酢酸エチルを加えると、しゅう酸塩が沈殿する。融点 214~215(分解)の無色結晶。イソプロパノールから再結晶すると、融点 222~223℃(分解)を示した。

同様にして次の化合物が得られる。

◎1-ノチル-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、塩酸塩の融点 206~208℃

◎1-フェニル-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、塩酸塩の融点 208

～209で

◎1-フェネチル-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

◎1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

◎1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

◎1-(3-メルホリノプロピル)-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

◎1-[2-{4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル}エチル]-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

◎1-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-3-(3-ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン

◎1-(3-ピペリジノプロピル)-3-(3-

ピロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

代理人弁理士 高宮 誠 勝

6. 前記以外の発明者

ナカブ ショウアザカミヤナガ

住 所 大分県中津市大字上宮水980番地の5

氏 名 シロ キ マサ ミ
白 本 政 巳